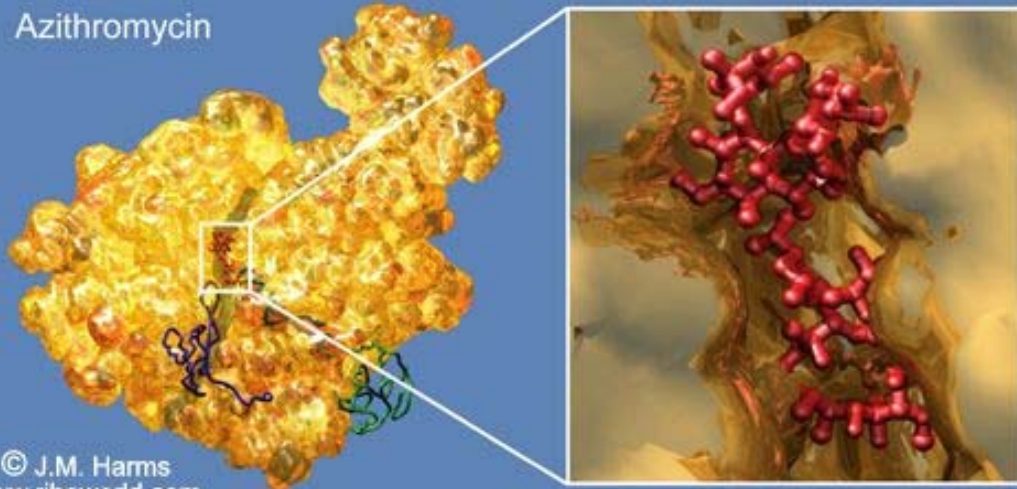
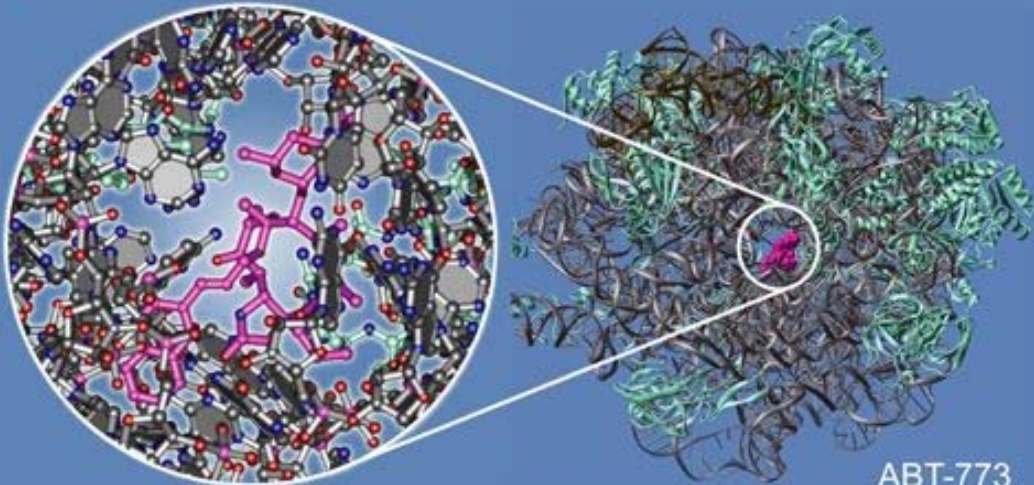


Makrolide

Azithromycin



© J.M. Harms
www.riboworld.com



ABT-773

Die Geschichte von Makroliden

Der erste Vertreter war **Picromycin** (1950), dann entdeckte man Erythromycin (1952). Jetzt ist es etwa mehr als 200 Macroliden.

Die **neuren semisynthetischen Derivate** haben **vorteilhafte Eigenschaften** gegen **Erythromycin** (**Säurestabilität**, nur **seltene Nebenwirkungen**, **wenigere Interaktionen**.)

Die **Agrikultur** benutzt eine riesige Menge von **Tylosin**. Noch dazu hat die Verwendung von **Ivermectin** gegen Parazyten sowohl in **Humanmedizin**, als auch in **Veterinärmedizin** eine aussichtsvolle Möglichkeit.

Einleitung I

Begriff

Sie sind **makrozyclische Lactone** mit verschiedenen funktionellen Gruppen. Sie enthalten **Desoxy-Zucker**, oder **Aminodesoxyzucker**, die mit dem Lactonring durch **glykosidische Bindungen** verknüpft sind. Zu den Makroliden gehören noch die **Ansamakrolide** (Ansamycine), die **Polyenmakrolide**.

Einleitung II

Einteilung der Makrolid-Antibiotika: sie werden nach der **Grösse des Lactoringes** eingeteilt (14-, 16-, 18-gliedrige Ringe).

Die **14-gliedrige Ringe** sind die **wichtigsten in der klinischen Praxis**.

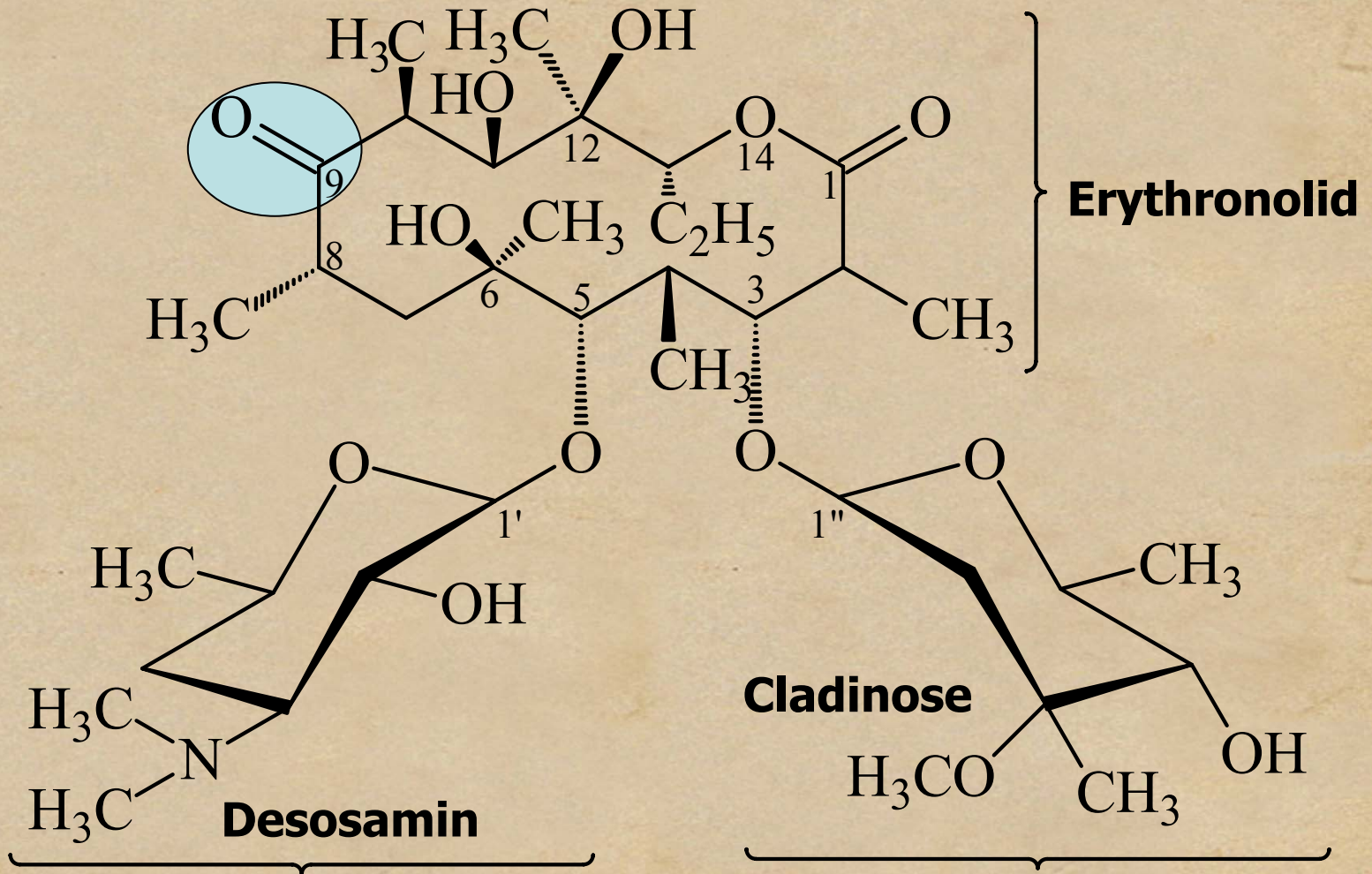
Einleitung III

Struktur, chemische Eigenschaften: die Makrolide enthalten C=C-, OH-, -CO OCH₃-, Formyl-Gruppen, die OH-Gruppen sind manchmal acyliert mit Acetyl- oder Propionyl-Gruppen.

Sie enthalten L- oder D-Desoxy-Zucker, oder Aminodesoxyzucker.

Das älteste Antibiotikum aus dieser Gruppe ist das Erythromycin.

Erythromycin A I



Erythromycin A II

Struktur

14-gliedriger Lactonring mit CO- und OH-Gruppen. Es ist durch glykosidische Bindungen mit einem Desoxy-Zucker und mit einem Amino-desoxyzucker verbunden.

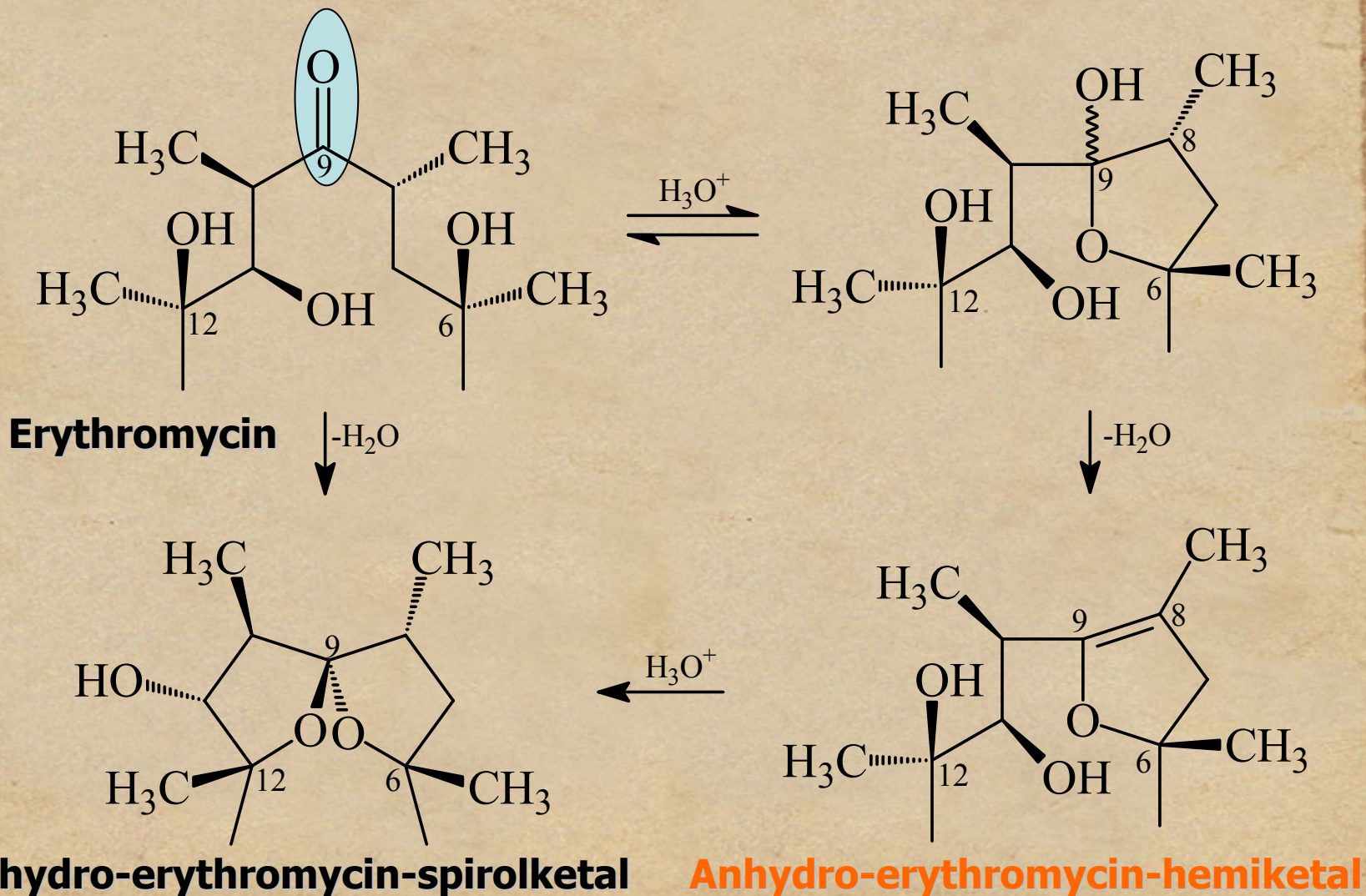
Physikalische Eigenschaften: es hat niedrige Wasserlöslichkeit, es löst sich besser in organischen Lösungsmitteln. Es besitzt einen bitteren Geschmack.

Erythromycin A III

Chemische Eigenschaften, Stabilität

Erythromycin wird bei **pH=4 oder unter** inaktiviert. In sauerem Magenmilieu wird zersetzt. Das Zersetzungsprodukt ist verantwortlich für die **gastrointestinale Störungen** (Übelkeit, Diarrhö, usw.).

Erythromycin A IV (nur ein Teil des Moleküls ist dargestellt)



Erythromycin A V

Wirkungstyp: bakteriostatisch (höhere Konzentration-
bakterizide Wirkung)

Wirkungsmechanismus: sie **hemmen die Proteinsynthese**, sie bewirken in der Elongationsphase und hemmen die **Translokation**. Sie werden reversibel an **50S Untereinheiten** gebunden.

Erythromycin A VI

Wirkungsspektrum: Dieses Antibiotikum ist aktiv **meistens gegen die grampositiven Keime** z.B. *Staphylococcus*, *Streptococcus* spp. ähnlicherweise gegen anaerobe Keime (*Peptococcus*).

Es hat Aktivität **gegen einige gramnegativen Kokken** (*Neisseria*, *Haemophilus*, noch dazu gegen *Legionella* und *Chlamydia* d.h. gegen die intrazellularen Keime.)

Erythromycin A VII

Indikationen zur Behandlung von Halsentzündung, Scharlach, Legionella- und Mykoplasma-Pneumonien. Es wird bei einer Resistenz gegenüber Penicillinen oder bei Penicillin-allergischen Patienten verwendet. (Sexuell übertragbare Krankheiten)

Erythromycin A VIII

Nebenwirkungen: gastrointestinale Störungen, Übelkeit, Diarrhö, usw.). Motilin-artige Wirkung, Motilin=Oligopeptid (22 Aminosäuren)

Erythromycin-Präparate Nach oraler Abgabe hat Erythromycin eine schlechte Bioverfügbarkeit wegen der niedrigen Lipophilie. Der Ziel der Umwandlung: die bessere Bioverfügbarkeit. Wie: Durch die Veresterung von die 2'-OH-Gruppe oder durch Bildung von Salzen mit Desosamin $-N(CH_3)_2$.

Erythromycin A IX

Erythromycin Ethylsuccinate (*Bisolvonat*)– Ester (mit Desosamine 2'-OH), es ist **nicht wasserlöslich**, es ist **ein wenig säurelabil**. Das Ester hydrolisiert im Körper. (Bitter Geschmack entfällt.)

Erythromycin Gluconat oder Lactobionat: sind wasserlöslich (i.m. oder i.v.)

Erythromycin A X

Erythromycin Estolate -Propionat und Lauryl Sulfat

(*Eupragin*): ist für die **orale Abgabe**, es löst sich schlecht in Wasser, aber es ist **säurestabil**. Es wird in vivo hydrolysiert.

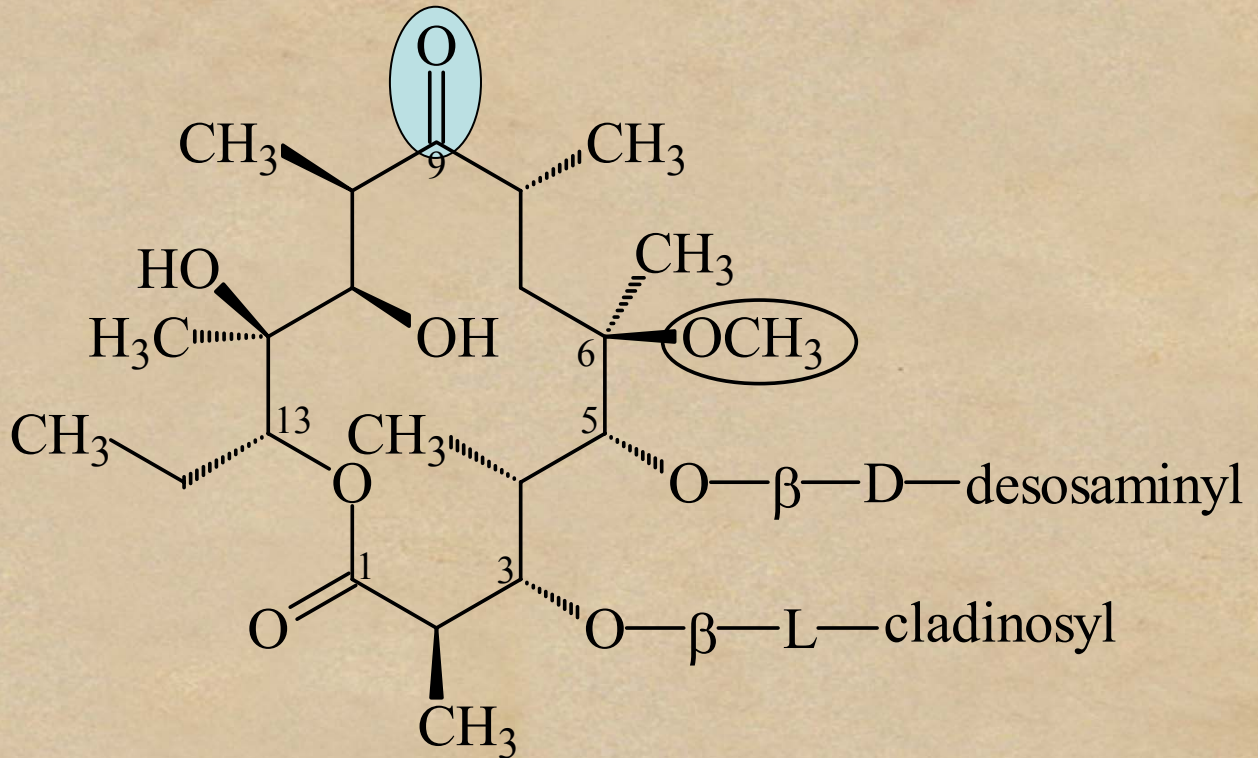
Erythromycin Stearat Es ist **säurelabil**, aber es wird als **Filmtablette** benutzt (**Säurestabilität im Magen**). Im Duodenum hydrolysiert die freie Base.

Erythromycin A XI

Kinetik und Metabolismus Zersetzung im Magen, aber die gute Gewebepenetration ist eine vorteilhafte Eigenschaft, die Liquorgängigkeit ist gering. HWZ: 2-3 Stunde. Elimination erfolgt vorwiegend biliäre Sekretion bzw. Ausscheidung mit den Fäzes, es wird N-demethyliert.

Interaktionen Sie hemmen die Cytochrom-P₄₅₀ Isoenzyme, so verzögern sie die Biotransformation von einigen Medikamenten (Theophyllin, Cumarinderivaten, Benzodiazepinen, opioide Analgetika).

Andere Makrolide I



Clarithromycin (semisynthetisch) (*Klacid, Biaxin, Cyllind, Mavid*) **Struktur:** halbsynthetisches Derivat, die 6-OH-Gruppe wird methyliert (Säurestabilität).

Andere Makrolide II

Wirkungsspektrum

Es ist noch wirksamer als Erythromycin gegen einige Keime (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp., *Chlamydia pneumoniae*, *H. influenzae*). Es bewirkt gegen einige spezielle Pathogene zum Beispiel *Borrelia burgdorferi* (Lyme Krankheit), *Mycobacterium avium* complex, es hat bessere Wirkung gegen *Streptococcus pneumoniae*. Es kann für die Eradikation von *Helicobacter pylori* dienen.

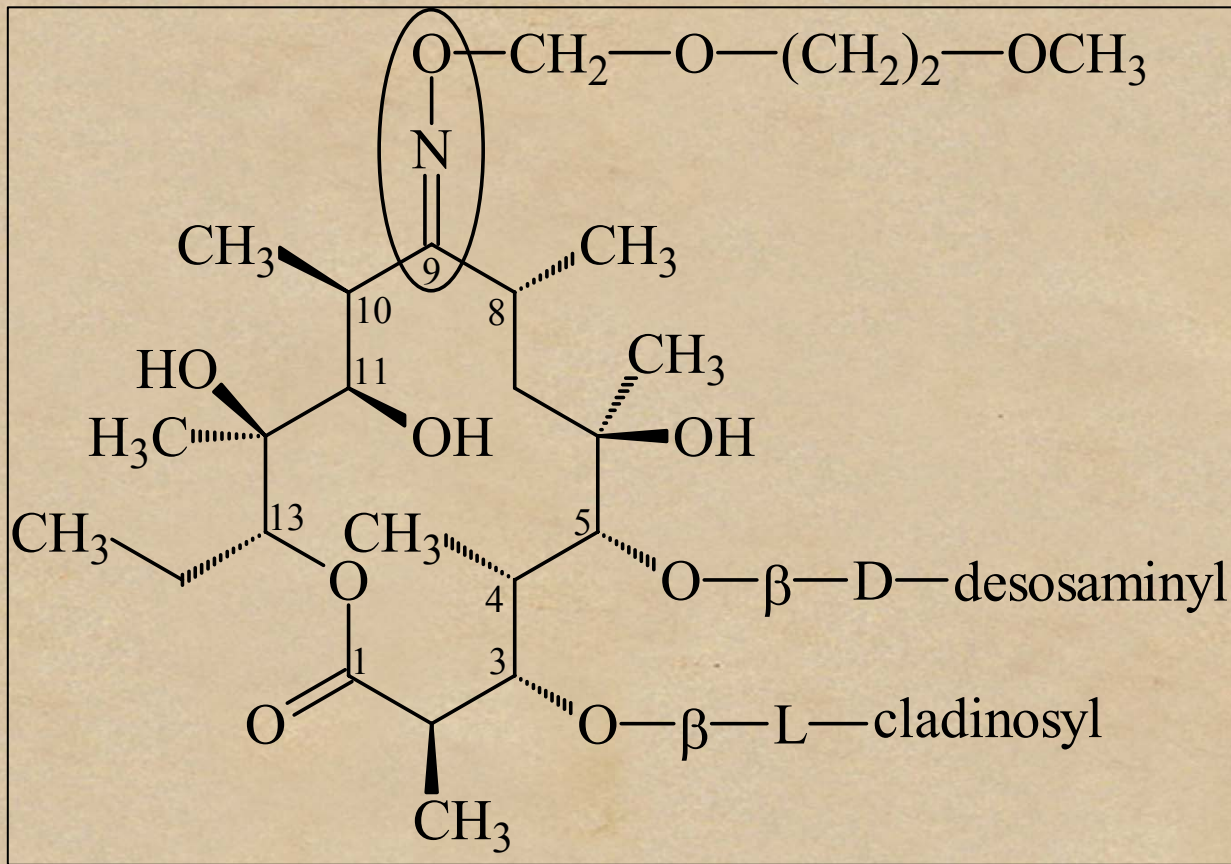
Andere Makrolide III

Kinetik und Metabolismus: Es erreicht **höhere Konzentration in Plasma als Erythromycin**. Halbwertszeit 4,3 Stunden es wird zu meistens zu 14-OH-Derivat metabolisiert, und es zur Wirkung beiträgt.

Nebenwirkungen: sind **nicht oft, gastrointestinale Störungen**.

Interaktionen (siehe bei Erythromycin)

Andere Makrolide IV



Roxithromycin (*Roxigrün, Rulid*), halbsynthetisches Derivat. Die 9-CO-Gruppe wird zu einer Oximgruppe umgewandelt (Säurestabilität).

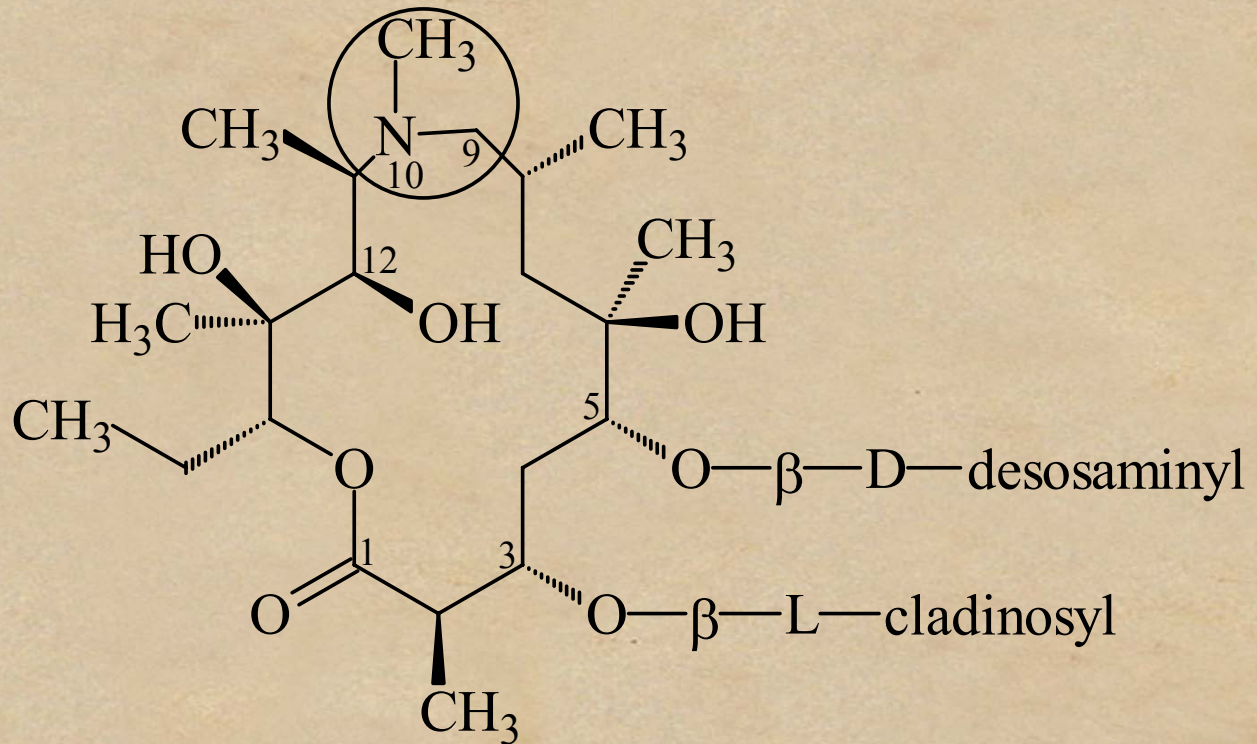
Andere Makrolide V

Kinetik: Es hat **bessere Resorption** und **langsame Elimination** (Halbwertszeit: **10 Stunden**), die Verringerung der täglichen Einzeldosen ist ermöglicht. Die Plasmabindung: 96 %, es wird metabolisiert.

Wirkungsspektrum: wie bei Erythromycin.

Nebenwirkungen: sie sind **selten**.

Azalide I



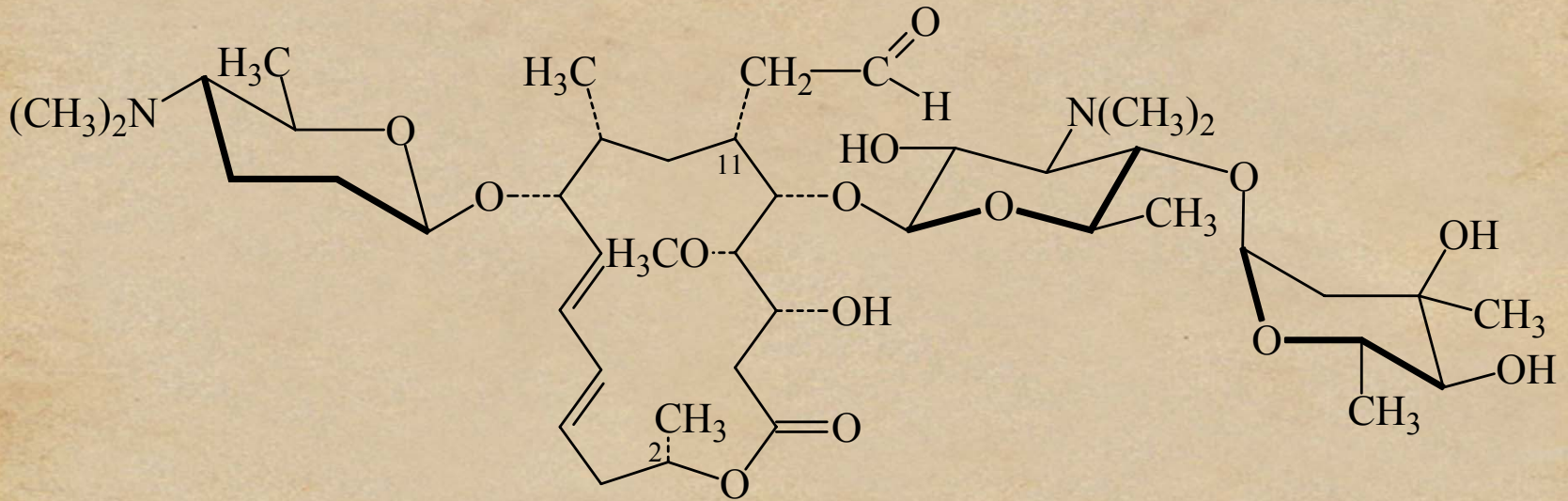
Azithromycin (*Zitromax*) Struktur: es ist ein 15-gliedriges Makrolid, halbsynthetisches Derivat. Die 9-CO-Gruppe wird zu einer Oximgruppe umgewandelt und danach reduziert (Säurestabilität).

Azalide II

Wirkungsspektrum: es besitzt ein **breiteres Spektrum**, es ist wirksam gegenüber *E. coli*, *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*. Es ist **wirksamer** als die ähnliche Derivate **gegen die gramnegativen Keime** als die grampositiven Keime.

Kinetik: Es hat **bessere Resorption** und **langsame Elimination** (Halbwertszeit: 12 Stunden), die Verringerung der täglichen Einzeldosen ist ermöglicht. Die Plasmabindung: nur 20 %. Es wird metabolisiert, die Ausscheidung ist sehr langsam.

Sonstige Macrolide I (16-Gliedrige Ringe)



Spiramycin (*Rovamycin*, *Selectomycin*)

Isolierung: aus *Streptomyces ambofaciens*,

es gibt drei Komponente (Spiramycin I, -II und -III)

Sonstige Macrolide II (16-Gliedrige Ringe)

Struktur: 16-gliedriger Lactonring mit verschiedenen funktionellen Gruppen (Formylgruppe), das Aglykon ist mit drei Zuckereinheiten verknüpft (Forosamin bei Stellung 8)

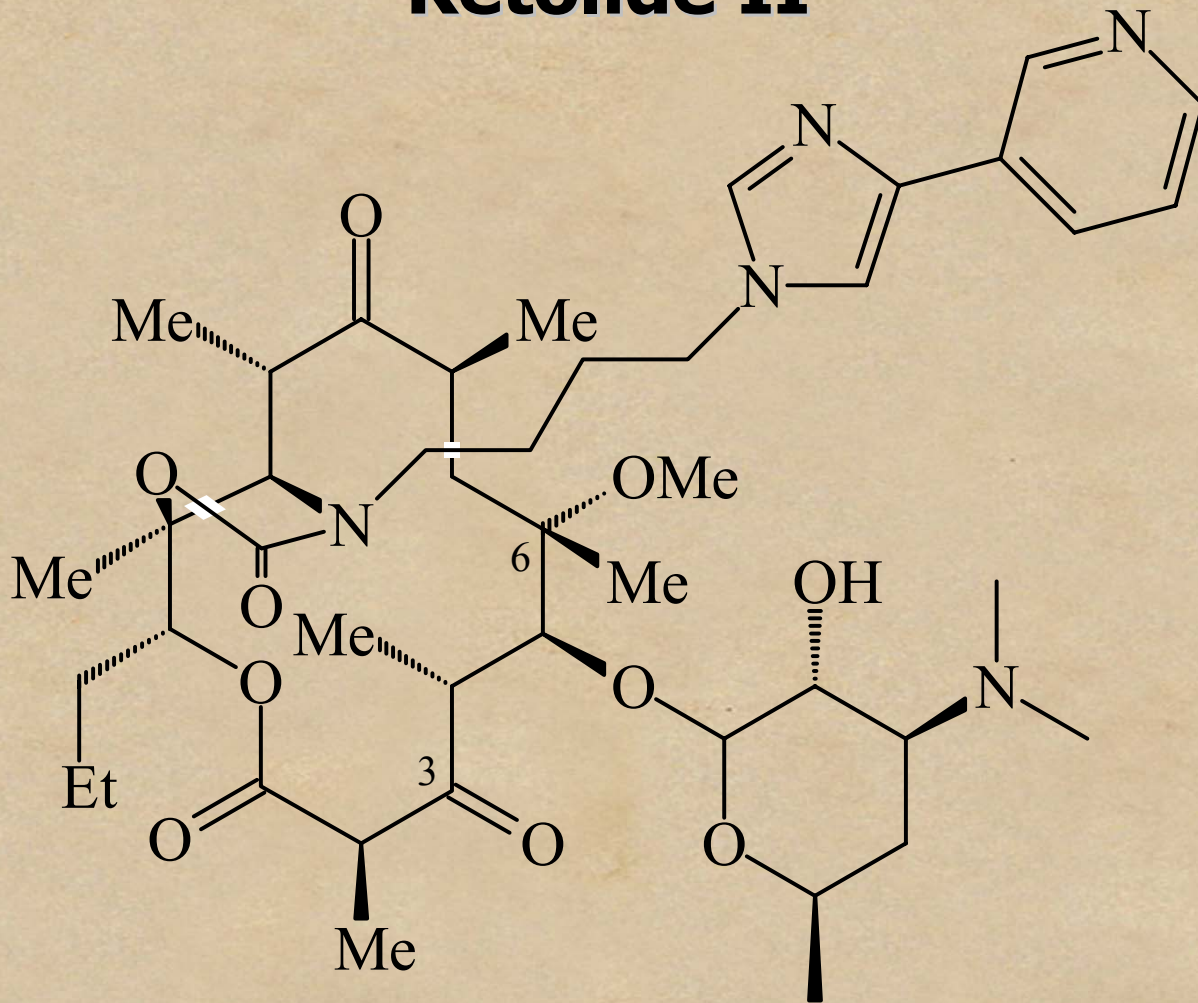
Indikationen: es dient zur Behandlung der Toxoplasmose (besonders in Schwangerschaft)

Ketolide I

Geschichte: Telithromycin ist der erste Vertreter der Ketolide, gehört aber – wie die Bezeichnung schon andeutet – zur Oberklasse der Makrolidantibiotika. Telithromycin (USA in April 2004, in Deutschland bereits seit Oktober 2001 auf dem Markt.)

Struktur: Die 3-OH-Gruppe und die glykosidische Einheit wird entfernt (Cladinose) und zu CO-Gruppe oxidiert. (Es gibt andere Änderungen im Gerüst, Carbamat-Gruppe substituiert mit Heteroringen)

Ketolide II



Telithromycin (*Ketek*)

Ketolide III

Indikationen: Zugelassen ist es bei Erwachsenen zur Behandlung der ambulant erworbenen **Pneumonie**, bei akuten Exazerbationen einer chronischen Bronchitis, bei akuter **Sinusitis, Tonsillitis und Pharyngitis**. (Bei Tonsillitis, Pharyngitis nur ab dem zwölften Lebensjahr).

Kinetik und Metabolismus: Telithromycin wird in der Leber **metabolisiert**. Es ist dort ein **Inhibitor von CYP3A4** und ein **schwacher Inhibitor von CYP2D6** (Anlass einiger Wechselwirkungen)

Ketolide IV

Nebenwirkungen: Die Leber ist das primäre Zielorgan der Toxizität von Telithromycin. Es kam zu Erhöhungen der Leberenzyme und histologischen Leberveränderungen.

In den klinischen Studien fielen dann Anstiege der Leberenzyme auf. (Nach US-Fachinformation: ihre Inzidenz 1,6 Prozent.)

Struktur-Wirkung-Beziehungen

Die Aglykone sind nicht aktiv, ohne die Aminozucker ist die Wirkung niedrig. Sie sind nicht essentiell. Die Veresterung der 2'-, 4"- und 11-OH-Gruppen, oder die Entfernung der 6-OH-Gruppe, oder die Umwandlung der CO zur Oximfunktion oder Hydrazonfunktion beeinflusst nicht die Wirkung.

Resistenz

Es gibt 6 Mechanismen: Modifikation der Bindungsstelle

- Adenine bei N-6 wird in 23S rRNS methyliert,

Änderung in der Permeabilität der Membran,

die Entfernung einer 4"-Acetylgruppe des Monosaccharides,

enzymatische Inaktivierung durch Phosphorylierung,

die Reduktion der Formylgruppe,

(Josamycin, Spiramycin),

die Glycosylierung bei 2'-OH-Gruppe.

Makrolide als Motilin Agonisten

Sie besitzen eine **Motilin-artige Wirkung**, aber die prokinetische Wirkung wurde von der antibiotischen Wirkung getrennt. (Anhydro-erythromycin-hemiketal-Derivate)

Macrolide mit nicht antibiotischer Wirkung I

Biofilme sind Netzwerke von Mikroorganismen, die auf einer Oberfläche haften. Bei der Biofilm-Resistenz handelt es sich um verhältnismässig unspezifische Resistenzmechanismen: Die Glykokalyx behindert die Diffusion von Antibiotika.

Änderung der Biofilm-Bildung durch eine veränderte Alginat-Produktion und -Zusammensetzung (Hemmung der Guanosin-Diphosphomannose-Dehydrogenase als Schlüsselenzym der Alginat-Biosynthese)

Macrolide mit nicht antibiotischer Wirkung

II

Dass Makrolide in der **Therapie bei Cystischer Fibrose** eingesetzt wurden, ist aus der Erfahrung bei der Behandlung der diffusen Panbronchiolitis (DPB) entstanden. Die DPB tritt bei erwachsenen Patienten in Japan auf und zeigt klinische Parallelen zur CF.

Es besteht eine chronische Entzündung der kleinen Atemwege mit Infiltration inflammatorischer Zellen.